© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

Durch Sandmücken und durch Gnitzen übertragene Arboviren als Erreger von Infektionen des Menschen

Gerhard Dobler & Horst Aspöck

Abstract: **Sandfly- and gnat-transmitted arboviruses causing infections in humans**. Sandfly-transmitted arboviruses are well-known as human pathogens. They include the Naples and Sicilian sandfly fevers and the Toscana virus meningitis. These viruses play an increasing role in travel medicine. They are distributed in the Mediterranean region and in the Western and Central Asian areas. In these regions, high prevalence rates of antibodies against these viruses are found in the human populations which demonstrates an intensive circulation of these viruses and a relatively low pathogenicity. However, some other sandfly-transmitted viruses, such as the Chandipura virus, cause encephalitis with a lethality rate of more than 50 %.
Among the gnat-transmitted arboviruses, only Oropouche virus is of medical importance. This virus may cause explosive epidemics in parts of South American which may greatly impact and even bring the public live to a halt in those regions.

Key words: Sandflies, Phlebotominae, *Phlebotomus*, sandfly fever, Pappataci fever, Toscana meningitis, gnats, biting midges, Ceratopogonidae, C*ulicoides*, Oropouche fever.

Inhaltsübersicht

1. Durch Sandmücken (Phlebotominae) übertragene Arbovirus-Infektionen . . . 556
1.1. Einleitung . . . 556
1.2. Durch Sandmücken übertragene *Phlebovirus*-Infektionen . . . 556
1.2.1. Einleitung und Historisches . . . 556
1.2.2. Neopolitanisches und Sizilianisches Sandmückenfieber (Pappataci-Fieber) . . . 557
1.2.2.1. Erreger . . . 557
1.2.2.2. Übertragung, Epidemiologie und Vorkommen . . . 557
1.2.2.3. Klinik . . . 558
1.2.2.4. Diagnostik . . . 558
1.2.2.5. Therapie . . . 559
1.2.2.6. Prophylaxe . . . 559
1.2.2.7. Zusammenfassung . . . 559
1.2.3. Toscana-Virus-Meningitis . . . 559
1.2.3.1. Einleitung und Historisches . . . 559
1.2.3.2. Erreger . . . 559
1.2.3.3. Übertragung, Epidemiologie und Vorkommen . . . 559
1.2.3.4. Klinik . . . 560
1.2.3.5. Diagnostik . . . 560
1.2.3.6. Therapie . . . 560
1.2.3.7. Prophylaxe . . . 560
1.2.3.8. Zusammenfassung . . . 560
1.2.4. Weitere durch Sandmücken übertragene *Phlebovirus*-Infektionen . . . 560
1.3. Durch Sandmücken übertragene Infektionen mit Rhabdoviridae . . . 561
1.4. Durch Sandmücken übertragene *Orbivirus*-Infektionen . . . 561

H. Aspöck (Hrsg.): Krank durch Arthropoden, Denisia **30** (2010): 555–563

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

2. Durch Gnitzen (Ceratopogonidae) übertragene Arbovirus-Infektionen 561
2.1. Einleitung. 561
2.2. Oropouche-Fieber 561
2.2.1. Einleitung und Historisches 561
2.2.2. Erreger 562
2.2.3. Übertragung, Epidemiologie und Vorkommen 562
2.2.4. Klinik 562
2.2.5. Diagnostik. 562
2.2.6. Therapie 562
2.2.7. Prophylaxe 562
2.2.8. Zusammenfassung 563
3. Zitierte und weiterführende Literatur 563

1. Durch Sandmücken übertragene Arbovirus-Infektionen

1.1. Einleitung

Sandmücken (Phlebotominae) sind eine Unterfamilie der Schmetterlingsmücken (Diptera: Nematocera: Psychodidae). Bisher sind etwa 800 Arten beschrieben, zwei Genera der Phlebotominae mit insgesamt etwa 70 Arten sind medizinisch von Bedeutung: *Phlebotomus* in der Alten Welt und *Lutzomyia* in der Neuen Welt. Sandmücken sind kleine, ca. 1,5-3 mm große, stark behaarte, meist sandfarbene Mücken, die ihre Flügel häufig in charakteristischer Weise aufwärts richten. Die Verbreitung der Phlebotominae umfasst vorwiegend tropische und subtropische (auch aride und auch hochgelegene Gebiete), jedoch auch warm-gemäßigte Zonen. Auch in Mitteleuropa kommen Sandmücken vor, in Deutschland wurden sie erstmals 1999 nachgewiesen (Naucke & Pesson 2000). Die Larven der Phlebotominae entwickeln sich in (feuchtem) Detritus, in Erdhöhlen, Tiernestern im Boden, Abfallhaufen und ähnlichen durch verrottende organische Materialien ausgezeichneten Substraten. Die Imagines halten sich tagsüber in solchen dunklen und eher feuchten Habitaten auf, ehe sie spätabends und nachts (besonders in warmen, windstillen Nächten) aktiv werden und Nektar saugen (Männchen und Weibchen) oder einen Wirt für eine Blutmahlzeit (Weibchen) aufsuchen (Krenn & Aspöck 2010). Schon bei leichtem Wind stellen sie ihre Flugaktivität ein, sie fliegen meist auch nicht mehr als 100-200 m von ihren Brutstätten entfernt und nur knapp über dem Boden (in höheren Stockwerken ist man daher vor Phlebotomen sicher).

Phlebotomen übertragenen eine Reihe von Krankheitserregern, vor allem die Leishmanien (Walochnik & Aspöck 2010), zudem (in Südamerika) *Bartonella bacilliformis* und schließlich mehrere Arboviren. Den Infektionen durch diese Erreger ist der erste Teil dieses Kapitels gewidmet.

Die durch Phlebotomen übertragenen humanpathogenen Viren gehören drei Familien an: den Bunyaviridae (Gattung *Phlebovirus*), den Rhabdoviridae (Gattung *Vesiculovirus*) und den Reoviridae (Gattung *Orbivirus*). Die weitaus größte medizinische Bedeutung haben die Phleboviren.

1.2. Durch Sandmücken übertragene Phlebovirus-Infektionen

1.2.1. Einleitung und Historisches

In Sandmücken konnten bisher mindestens 36 verschiedene Phleboviren nachgewiesen werden. Davon besitzen mindestens 7 Viren humanpathogene Eigenschaften. Einige weitere können Menschen infizieren, ihre Pathogenität für den Menschen ist allerdings bisher ungeklärt (Tab. 1). Die beiden klassischen Sandmückenfieber, das Neapolitanische und das Sizilianische Sandmückenfieber, haben in die medizinische Nomenklatur schon lange als Pappataci-Fieber oder als Dreitagefieber Eingang gefunden. Die erste klinische Beschreibung eines epidemisch auftretenden Krankheitsbildes, das einem Sandmückenfieber zugeordnet werden kann, stammt aus dem Jahr 1886. Die Erkrankung wurde bei österreichischen Truppen auf dem Balkan beschrieben. Deutliche Hinweise auf die Bedeutung von Sandmücken als Überträger der fieberhaften Infektion wurden rund 20 Jahre später ebenfalls von Militärärzten der österreichischen Balkantruppen geäußert, die letztlich die Ätiologie der Erkrankung aufklärten (Flamm 2008). Während des 2. Weltkrieges wurden bei Soldaten aus Neapel und Sizilien auch die beiden ersten Virusisolate

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

durch Anzüchtung in der Babymaus gewonnen. Die beiden Viren erhielten daraufhin den Namen der jeweiligen Stadt bzw. Region, in der sie isoliert worden waren. Insbesondere durch den verstärkten Tourismus ab Ende der 1970er Jahre rücken die durch Sandmücken übertragenen Virus-Infektionen verstärkt in das Interesse der Reisemedizin.

Die klinische Beschreibung von Meningitiden, die von durch Sandmücken übertragenen Viren verursacht werden, erweiterte das bekannte klinische Spektrum dieser Virusinfektionen. Auch in der jüngsten Zeit spielten die Infektionen insbesondere bei militärischen Einsätzen eine Rolle, u.a. bei den UN-Einsätzen auf Zypern. Seit Mitte der achtziger Jahre mehrten sich die Berichte über sporadische Infektion bei Touristen, z. B. aus Italien, Griechenland, Frankreich, Portugal, Spanien und weiteren Mittelmeerregionen (DOBLER et al. 1997). Durch die Entwicklung moderner Diagnostikverfahren, z. B. auf der Basis rekombinanter viraler Proteine, konnten in den letzten Jahren zunehmend Daten über die Verbreitung, über klinische Verlaufsformen und Komplikationen durch diese Viren gewonnen werden.

1.2.2. Neapolitanisches und Sizilianisches Sandmückenfieber (Pappataci-Fieber)

1.2.2.1. Erreger

Das Virus des Sizilianischen und des Neapolitanischen Sandmückenfiebers werden durch Viren der Gattung *Phlebovirus* der Virusfamilie Bunyaviridae verursacht (FAUQUET et al. 2005).

Phleboviren sind von ihrem morphologischen Aufbau her typische Bunyaviren mit einer Größe von rund 90-110 nm (DOBLER & ASPÖCK 2010). Sie besitzen eine Lipidhülle (envelope) und sind daher in der Umwelt relativ instabil. Die Erbinformation liegt in segmentierter Form (3 Segmente) einer einzelsträngigen RNA negativer Polarität vor, d.h. die virale RNA muss in einem Transkriptionsschritt erst in ihren Komplementärstrang (positiver Polarität) umgeschrieben werden, damit in der Wirtszelle Virusproteine gebildet werden können. Auf dem kleinen RNA-Segment wird eines der Virusproteine in negativer Polarität, ein zweites Protein in positiver Polarität gespeichert („Ambisense-Kodierungsstrategie“).

1.2.2.2. Übertragung, Epidemiologie und Vorkommen

Die Überträger der (genetisch und serologisch gut differenzierten) Viren des Neapolitanischen ebenso wie des Sizilianischen Sandmückenfiebers sind ausschließlich Sandmücken. Die Hauptwirte für die blutsaugenden Phlebotominen-Weibchen sind vorwiegend Kleinsäuger. In der Natur erfolgt die Virus-Übertragung in den Sandmücken vermutlich in erster Linie transovariell. Bisher ist kein Wirbeltier bekannt, das als Reservoir bzw. Amplifikator für die Virusvermehrung von Bedeutung wäre. Sandmücken können sich beim Blutsaugen während der virämischen Phase am Menschen infizieren. Allerdings wird dieser Form der Infektionen der Vektoren nur eine geringe epidemiologische Bedeutung beigemessen.

Die Stenotopie der Phlebotomen ist so groß, dass immer wieder beobachtet wird, dass Gäste in einem bestimmten Hotel mit Phleboviren infiziert werden, während in einem anderen Hotel, das nur wenige hundert Meter entfernt ist, keine Erkrankungsfälle auftreten.

Die Viren der beiden Sandmückenfieber werden durch dieselben Sandmückenspezies (vorwiegend *Phlebotomus perniciosus*) übertragen. Die Verbreitungsgebiete überlappen sich zum Teil.

Das Neapolitanische Sandmückenfieber wurde in den europäischen Mittelmeer-Regionen (Spanien, Frankreich, Italien, Serbien, Kroatien, Albanien, Grie-

Tab. 1: Humanpathogene durch Phlebotomen übertragene Phleboviren (Familie Bunyaviridae, Genus *Phlebovirus*).

Virus	Überträger	Verbreitung	Erkankung
Sandfly Naples	*Phlebotomus perniciosus, Phlebotomus perfiliewi* (?)	Mittelmeer, Vorderasien, Indien	fieberhafter Infekt, selten Meningitis
Sandfly Sicilian	*Phlebotomus perniciosus*	Mittelmeer, Vorderasien, Indien	fieberhafter Infekt, selten Meningitis
Toscana	*Phlebotomus perniciosus*	Europäische Mittelmeerregion	Meningitis
Chios*	*Phlebotomus* ?	Griechenland	Enzephalitis (?)
Alenquer	*Lutzomyia* spp.	Südamerika	fieberhafter Infekt
Candiru	*Lutzomyia* spp.	Südamerika	fieberhafter Infekt
Chagres	*Lutzomyia trapidoi, L. ylephiletor*	Südamerika	fieberhafter Infekt
Punta Toro	*Lutzomyia trapidoi, L. ylephiletor*	Südamerika	fieberhafter Infekt
Arbia	*Phlebotomus perniciosus, P. perfiliewi*	Italien	?
Corfou	*Phlebotomus major, P. neglectus*	Griechenland	?
Massiliae	*Phlebotomus perniciosus*	Frankreich	?

* bisher nicht offiziell als eigenständiges Virus anerkannt.

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

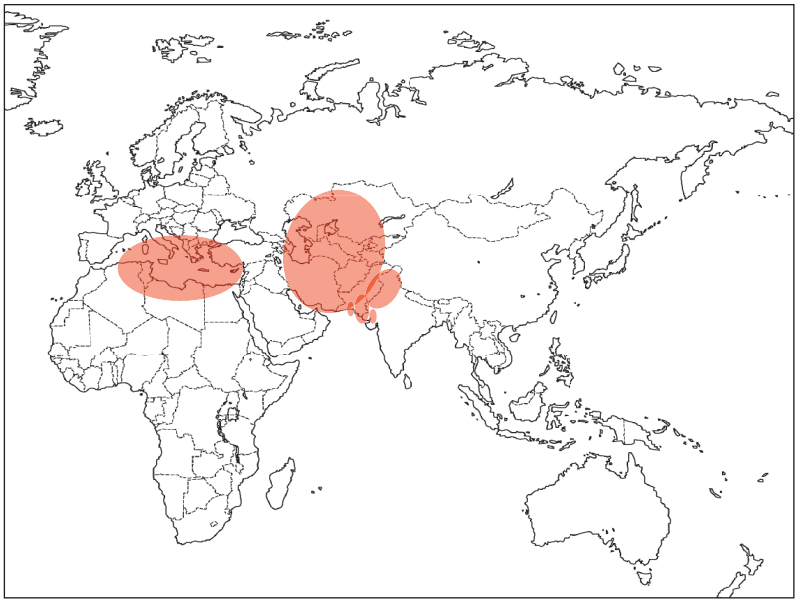

Abb. 1: Geographisches Vorkommen des Neapolitanischen Sandmückenfieber-Virus.

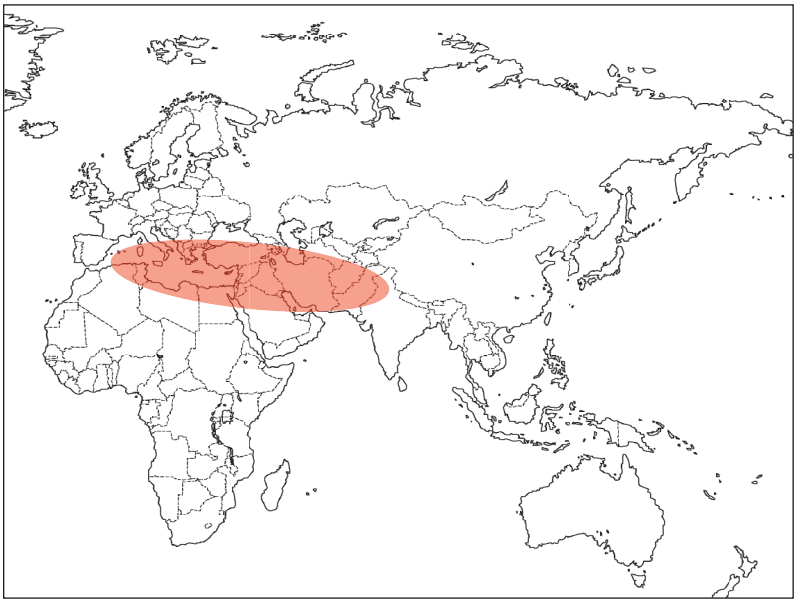

Abb. 2: Geographisches Vorkommen des Sizilianischen Sandmückenfieber-Virus.

chenland, Türkei), den nordafrikanischen Mittelmeer-Anrainerstaaten (Marokko, Algerien, Tunesien, Libyen, Ägypten), im Iran, Irak, Afghanistan, Pakistan bis in den Nordwesten Indiens nachgewiesen (Abb. 1). Das Sizilianische Sandmückenfieber weist ein ähnliches Verbreitungsgebiet auf. Es wurde allerdings noch zusätzlich in verschiedenen Ländern des Nahen Ostens (Syrien, Israel, Libanon, Norden der Arabischen Halbinsel, Iran) nachgewiesen, in Regionen, in denen die neapolitanische Form der Erkrankung bisher nicht auftrat (Abb. 2). Die Gründe für diese partielle Vikarianz sind bisher nicht geklärt (DEPAQUIT et al. 2010). Die durch Phlebotomen übertragenen Viren des Mittelmeerraums sind – möglicherweise im Zusammenhang mit dem Klimawandel – in Ausbreitung begriffen; mit dem Auftreten in extramediterranen Gebieten und auch in Mitteleuropa ist durchaus zu rechnen.

1.2.2.3. Klinik

Der schon seit langer Zeit verwendete Begriff „Pappataci-Fieber“[1] ist eine Bezeichnung für das klinische Bild der Sandmückenfieber ohne eine bestimmte Zuordnung. Das verwundert auch nicht, da die beiden Sandmückenfieber klinisch nicht voneinander unterschieden werden können. Die Inkubationszeit ist kurz und beträgt nur 3-6 Tage. Die Infektion beginnt mit plötzlich einsetzendem Fieber (38-40 °C), das meist 2-4 Tage anhält, begleitet von einer relativen Bradykardie. Weiterhin werden schwerer frontaler Kopfschmerz, Muskel- und Gelenkschmerzen und Rückenschmerzen beschrieben. Augensymptome, insbesondere retrobulbäre Schmerzen und Konjunktivitis mit Photophobie treten ebenfalls typischerweise auf. Ein Teil der Patienten klagt über gastrointestinale Beschwerden (Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall oder Konstipation). Ein Exanthem ist nicht erkennbar, allerdings wird manchmal ein Flush im Gesicht beobachtet. Die Erkrankung dauert meist einige wenige Tage bis eine Woche. Komplikationen wurden bisher nicht beschrieben. Auch eine schwerer verlaufende Meningitis, wie sie von dem verwandten Toscana-Virus bekannt ist, wurde bisher nicht bekannt. Laborchemisch findet sich eine uncharakteristische Leuko- und Lymphozytopenie. Häufig kann auch eine Linksverschiebung im Blutbild nachgewiesen werden. Teilweise zeigt sich ebenfalls eine leichte bis mäßige Thrombozytopenie.

1.2.2.4. Diagnostik

Die Diagnose der Sandmückenfieber kann durch den Nachweis des Erregers im Blut des Patienten oder durch den Nachweis von Antikörpern gestellt werden. Besondere Bedeutung hat der Nachweis von IgM-Antikörpern mittels indirekter Immunfluoreszenz, ELISA (auf der Basis rekombinanter Proteine) oder mittels Westernblot.

Die beiden Sandmückenfieber-Viren lassen sich durch Viruskultur in Babymäusen oder in Zellkulturen (Vero-Zellen) nachweisen. Als Untersuchungsmaterial sollte Vollblut oder Serum bzw. Plasma verwendet werden, das in den ersten 2-3 Erkrankungstagen gewonnen werden soll. Die Differenzierung eines isolierten Virus kann mittels monoklonaler Antikörper oder mittels Sequenzierung der viralen RNA durchgeführt werden. Die mittlerweile immer häufiger eingesetzte Nachweisme-

[1] Zur Etymologie siehe WALOCHNIK & ASPÖCK 2010.

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

thode ist die Polymerase-Kettenreaktion (PCR). Der Nachweis gelingt vor allem in den ersten Erkrankungstagen. Mit der PCR kann man auch Viren nachweisen, wenn schon Antikörper vorhanden sind. Aufgrund der kurzen Inkubationszeit sollte bei Verdacht auf Pappataci-Fieber immer eine zweite Blutprobe etwa 10 Tage nach Erkrankungsbeginn serologisch untersucht werden, um eine verspätete Antikörper-Bildung noch nachzuweisen. Es bestehen serologische Kreuzreaktionen, insbesondere zwischen Neapolitanischem Sandmückenfieber-Virus und Toscana-Virus und zwischen dem Sizilianischen Sandmückenfieber-Virus und dem Corfou-Virus. Antikörper gegen diese Viren können jeweils nur im Neutralisationstest unterschieden werden.

1.2.2.5. Therapie

Es gibt keine spezifische Therapie der Sandmückenfieber. Sie ist üblicherweise auch nicht notwendig. Symptomatisch können fiebersenkende und schmerzlindernde Medikamente verabreicht werden. Dies ist allerdings meist nur bei schwereren Verlaufsformen notwendig.

1.2.2.6. Prophylaxe

Es gibt keine spezifische Immunprophylaxe gegen Sandmückenfieber. Umso wichtiger ist in Regionen mit Vorkommen von Sandmücken die individuelle Expositionsprophylaxe. Diese ist insbesondere in den Abend- und Nachtstunden durchzuführen, da Sandmücken ausschließlich in dieser Zeit aktiv sind. Hierzu sollten unbedeckte Hautpartien mit Repellentien (z.B. DEET) behandelt werden. Es sollte möglichst helle, lange Kleidung getragen werden, und es sollten unbedingt klimatisierte Räumen in höheren Stockwerken aufgesucht werden. Weiters sollte man unter mit Insektiziden imprägnierten Mückennetzen schlafen. Dabei ist darauf zu achten, dass die Netze eine enge Maschenweite aufweisen, da die Sandmücken aufgrund ihrer geringen Größe durch Netze üblicher Maschenweite dringen können.

1.2.2.7. Zusammenfassung

Die klassischen Formen des Sandmückenfiebers, das Neapolitanische Sandmückenfieber und das Sizilianische Sandmückenfieber, stellen im Mittelmeergebiet und im Nahen und Mittleren Osten medizinisch häufige Ursachen für fieberhafte Infektionen des Menschen dar, die schon seit langer Zeit als Pappataci-Fieber bekannt sind. Sie spielten historisch aufgrund ihres teilweise epidemischen Auftretens in Militärverbänden eine große Rolle. Aufgrund des überwiegend gutartigen Verlaufs werden vermutlich die meisten Erkrankungen durch diese Viren nicht diagnostiziert.

1.2.3. Toscana-Virus-Meningitis

1.2.3.1. Einleitung und Historisches

Das Toscana-Virus wurde 1971 aus Sandmücken der Spezies *Phlebotomus perniciosus* isoliert, die in Monte Argentario in der zentralitalienischen Provinz Grosseto gesammelt worden waren. Dort war eine Häufung von gutartig verlaufenden Meningitis-Fällen während der Sommermonate aufgefallen. Serologische Untersuchungen zeigten, dass ein mit dem Neapolitanischen Sandmückenfieber-Virus identisches oder nahe verwandtes Virus dort als Ursache in Frage kam. Die nachfolgenden serologischen Untersuchungen und die modernen molekularbiologischen Charakterisierungen zeigten, dass es sich um eigenständiges, aber mit dem Virus des Neapolitanischen Sandmückenfieber verwandtes Virus handelte. Es erhielt den Namen Toscana-Virus und die Erkrankung Toscana-Meningitis. In den nachfolgenden Jahren konnten das Virus bzw. Antikörper gegen Toscana-Virus in großen Teilen des westlichen Mittelmeers und kürzlich auch im östlichen Mittelmeer (Türkei) nachgewiesen werden. Das Toscana-Virus ist in weiten Teilen des Mittelmeers einer der wichtigsten Erreger von Meningitiden. Es wird zunehmend häufig bei Reiserückkehrern diagnostiziert.

1.2.3.2. Erreger

Der Erreger der Toscana-Meningitis ist ein Virus gleichen Namens. Das Virus ist ein typisches *Phlebovirus* aus der Familie Bunyaviridae. Genetisch und serologisch zeigt es eine enge Verwandtschaft mit dem Virus des Neapolitanischen Sandmückenfiebers, während es mit dem Virus des Sizilianischen Sandmückenfiebers nicht verwandt ist. Morphologisch ist es nicht von den übrigen Sandmückenfieber-Viren zu unterscheiden.

1.2.3.3. Übertragung, Epidemiologie und Vorkommen

Das Toscana-Virus wird, soweit bekannt, hauptsächlich von *Phlebotomus perniciosus* und *P. perfiliewi* übertragen. In diesen Arten wurden eine transovarielle und eine sexuelle Übertragung sowie eine transstadiale Persistenz beschrieben. Bisher konnten zwar Antikörper in verschiedenen Haustieren nachgewiesen werden, deren Rolle als Amplifikationswirte ist jedoch unklar. Auch Reptilien und Fledermäuse werden als mögliche Wirbeltierwirte diskutiert.

Das Toscana-Virus wurde als der häufigste Erreger von serösen Meningitiden in Mittelitalien identifiziert. Studien in anderen Mittelmeerländern, u.a. in Spanien und Portugal, zeigen die zunehmende Bedeutung des Toscana-Virus auch in den westlichen Mittelmeergebieten. Das Toscana-Virus kommt daneben auch in Südfrankreich und im östlichen Mittelmeergebiet (Grie-

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

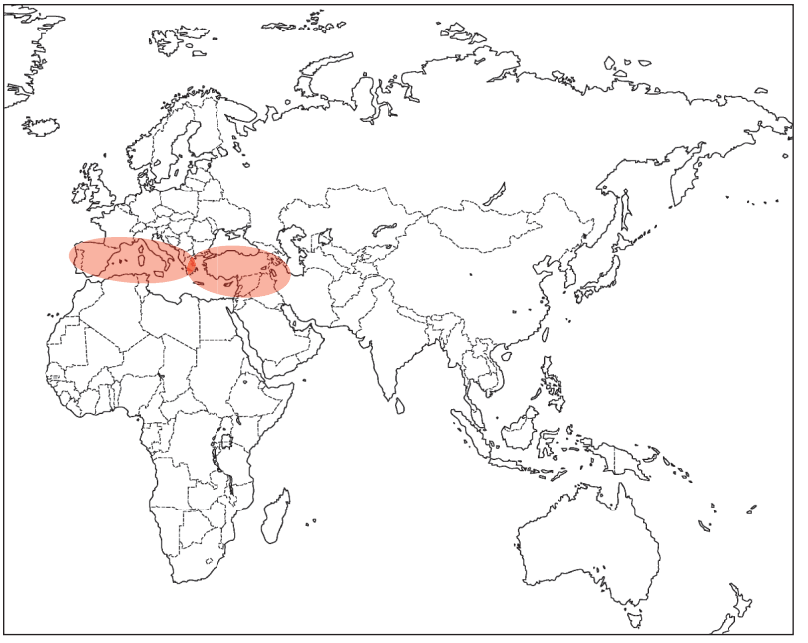

Abb. 3: Geographisches Vorkommen des Toscana-Virus.

chenland, Zypern, Türkei) vor (Abb. 3), allerdings ist dort die humanmedizinische Bedeutung bisher weitgehend ungeklärt (DOBLER et al. 1997; CHARREL et al. 2005). Die Infektion tritt insbesondere in den Sommermonaten Juli, August und September auf. Eine Übertragung von Toscana-Virus durch Bluttransfusionen während der virämischen Phase ist denkbar, bisher allerdings nicht beschrieben. Auch Informationen über eine Übertragung von der Mutter auf das Neugeborene oder Hinweise für eine Fruchtschädigung im Rahmen einer Infektion bei Schwangeren liegen bisher nicht vor.

1.2.3.4. Klinik

Die Inkubationszeit der Toscana-Meningitis beträgt 5-12 Tage. Die Symptomatik beginnt mit Fieber, Muskelschmerzen, Kopfschmerzen, Nackensteifigkeit und Meningitis-Zeichen (Kernig-Zeichen, Brudzinski-Zeichen). Seltener treten auch mentale Veränderungen (Verwirrtheit, Lethargie) auf. Im Rahmen der Liquordiagnostik fallen ein erhöhter Liquordruck (> 200 mm Hg), eine Pleozytose (11-1400 Zellen, meist zwischen 100 und 500 Zellen) und ein erhöhter Proteingehalt des Liquors (0,4-1,8 mg/100 ml) auf. Schwere meningoenzephalitische Verläufe mit Veränderungen des Bewusstseins, ZNS-Anfällen oder auch Lähmungserscheinungen wurden beschrieben, scheinen aber insgesamt selten zu sein. Meist wird innerhalb von 1-2 Wochen nach Erkrankungsbeginn eine Spontanheilung ohne bleibende neurologische Restschäden beobachtet.

1.2.3.5. Diagnostik

Die Diagnose der Toscana-Virusinfektion kann durch den Nachweis des Erregers im Liquor des Patienten oder durch den Nachweis von Antikörpern gestellt werden. Besondere Bedeutung hat der Nachweis von IgM-Antikörpern mittels indirekter Immunfluoreszenz, ELISA (auf der Basis rekombinanter Proteine) oder mittels Westernblot.

Toscana-Virus kann durch Viruskultur in Zellkulturen (Vero-Zellen) aus dem Patienten-Liquor nachgewiesen werden. Eine mittlerweile immer häufiger eingesetzte Nachweismethode ist die Polymerase-Kettenreaktion (PCR). Der Nachweis gelingt hier vor allem in den ersten Erkrankungstagen aus Liquor. Zum Zeitpunkt des Beginns der ZNS-Symptomatik sind meist schon IgM-Antikörper nachweisbar. Mit der PCR ist Toscana-Virus auch dann häufig noch nachweisbar. Es bestehen serologische Kreuzreaktionen mit dem Neapolitanischen Sandmückenfieber-Virus. Eine Unterscheidung von Antikörpern zwischen diesen beiden Viren ist häufig nur im Neutralisationstest möglich.

1.2.3.6. Therapie

Eine spezifische Therapie der Toscana-Virus-Meningitis ist nicht verfügbar. Außer einer symptomatischen Therapie mit fiebersenkenden und schmerzlindernden Medikamenten ist eine weitere Medikation meist nicht notwendig.

1.2.3.7. Prophylaxe

Eine spezifische Prophylaxe der Toscana-Virus-Meningitis ist nicht verfügbar. Es gelten die beim Neapolitanischen und Sizilianischen Sandmückenfieber aufgeführten Möglichkeiten zur Expositionsprophylaxe.

1.2.3.8. Zusammenfassung

Die Toscana-Meningitis ist die häufigste Form der Meningitis und Meningoenzephalitis im Mittelmeerraum in den Sommermonaten. Die Infektion wird häufig bei Reiserückkehrern aus unterschiedlichen Regionen des Mittelmeers diagnostiziert. Der Erreger, das Toscana-Virus aus der Gattung *Phlebovirus*, verursacht eine gutartige Form einer Meningitis. Die das Virus übertragenden Sandmücken zeigen eine deutliche Tendenz der Ausbreitung. Damit können durch Sandmücken übertragene Viren auch in bisher nicht betroffenen Regionen auftreten. Das Auftauchen von Phleboviren in Mitteleuropa ist damit wohl nur noch eine Frage der Zeit.

1.2.4. Weitere durch Sandmücken übertragene *Phlebovirus*-Infektionen

Bisher konnten mindestens 36 verschiedene Phleboviren identifiziert werden. Weitere 16 Viren gelten

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

als noch nicht abschließend klassifizierte Kandidaten für die Gruppe der Phleboviren (FAUQUET et al. 2005). Von den 36 Phleboviren werden mit Ausnahme des Rift Valley-Fieber-Virus und 13 durch Zecken übertragenen Phleboviren des Uukuniemi-Komplexes (ehemaliges Genus *Uukuvirus*) alle weiteren Spezies durch Sandmücken übertragen. Darunter befinden sich weitere vier Phleboviren, für die eine Humanpathogenität belegt ist (Tab. 1). Die Humanpathogenität des in Italien isolierten Arbia-Virus, des griechischen Corfou-Virus und des französischen Massilia-Virus ist bisher nicht abschließend geklärt. Chios-Virus wurde in Griechenland bei einer tödlich verlaufenden Enzephalitis nachgewiesen (DEPAQUIT et al. 2010).

1.3. Durch Sandmücken übertragene Infektionen mit Rhabdoviridae

Im Jahr 1965 wurde in Indien aus dem Blut eines Patienten mit einem fieberhaften Allgemeininfekt ein Virus isoliert, das sich nachfolgend als zur Gattung *Vesiculovirus* in der Familie Rhabdoviridae gehörend herausstellte. Das Virus erhielt den Namen Chandipura-Virus, benannt nach der Stadt, aus der der Patient stammte – und verschwand in der Sammlung des Yale Arbovirus Research Unit ohne weitere Charakterisierung und Testung. Etwa zwei Jahrzehnte später wurde es aus dem Liquor eines Kindes isoliert, das an einer Enzephalitis verstorben war (WARWELL et al. 1995). Im Jahr 2003 erkrankten in Indien 329 Menschen an einer schweren Form der Enzephalitis. Von den Erkrankten verstarben 183 Patienten. Der zuerst geäußerte Verdacht, es handle sich um die Japanische Enzephalitis konnte widerlegt werden, nachdem bei einem Großteil der Patienten Chandipura-Virus nachgewiesen werden konnte. Im Jahr 2004 wurde ein erneuter Ausbruch mit Chandipura-Virus beobachtet, mit 26 Erkrankungs- und 14 Todesfällen.

Chandipura-Virus konnte bisher in Indien aus *Phlebotomus* isoliert werden. Serologische Untersuchungen der 60er Jahre des 20. Jahrhunderts weisen auf eine weitere Verbreitung des Chandipura-Virus über Bangladesch im Osten und Pakistan im Westen hin (DEPAQUIT et al. 2010). Zum natürlichen Übertragungszyklus des Virus existieren bisher keine Informationen. Antikörper konnten in einer Vielzahl von Haustieren (Esel, Ziegen, Schafe, Rinder) nachgewiesen werden. Deren Rolle im natürlichen Übertragungszyklus ist allerdings ungeklärt. Experimentell konnte die transovarielle Übertragung in *Phlebotomus papatasi* nachgewiesen werden. Klinisch verläuft die Infektion vom Allgemeininfekt bis hin zu schweren und tödlich verlaufenden Enzephalitiden, die klinisch nicht von einer Japanischen Enzephalitis oder anderen schweren viralen Enzephalitis-Formen unterscheidbar sind. Es existiert keine ursächliche Therapie. Eine spezifische Immunprophylaxe ist nicht verfügbar.

1.4. Durch Sandmücken übertragene Orbivirus-Infektionen

Orbiviren bilden aufgrund eines gemeinsamen morphologischen und genomischen Aufbaus ein eigenes Genus (*Orbivirus*) in der Familie Reoviridae (DOBLER et al. 2010). Der überwiegende Teil der Orbiviren wird durch Zecken (Kemerovo-Komplex) oder Gnitzen (u.a. Bluetongue-Komplex) übertragen. Ein Serokomplex, der Changuinola-Serokomplex, wird, soweit heute bekannt, durch Sandmücken übertragen. In diesem aus derzeit 12 Viren bestehenden Serokomplex wurde die Typus-Spezies, das Changuinola-Virus, aus dem Blut eines Patienten mit einem fieberhaften Allgemeininfekt in Panama isoliert (MONATH et al. 1996). Aus Panama stammen zahlreiche weitere Virusisolate aus Sandmücken. Serologische Untersuchungen zeigen Antikörper bei verschiedenen Regenwald-Säugetierarten und in Opossums (KARABATSOS 1985). Der Übertragungszyklus ist jedoch bisher nicht geklärt. Über die medizinische Bedeutung des Changuinola-Virus ist weiter nichts bekannt.

2. Durch Gnitzen (Ceratopogonidae) übertragene Infektionen mit Bunyaviridae

2.1. Einleitung

Gnitzen (Diptera: Nematocera: Ceratopogonidae) sind kleine, etwa 0,5-3 mm große Mücken, meist mit dunklen, häufig mit gefleckten Flügeln, die in ca. 4000 beschriebenen Arten im Wesentlichen weltweit verbreitet sind. Die Entwicklung erfolgt durchwegs in Gewässern oder in feuchten Biotopen, zum Beispiel in verrottender Vegetation, in Komposthaufen, in faulenden Früchten etc. (WERNER & KAMPEN 2010). Beide Geschlechter nehmen Pflanzensäfte auf, die Weibchen der meisten Arten brauchen für die Reifung der Eier eine Blutmahlzeit (KRENN & ASPÖCK 2010). Ceratopogoniden übertragen Filarien (AUER & ASPÖCK 2010). Allgemein bekannt geworden sind Gnitzen als Überträger für das (für den Menschen allerdings apathogene) Virus der Blauzungen-Krankheit der Wiederkäuer. Mindestens ein humanpathogenes Virus, das Oropouche-Virus, wird durch Ceratopogoniden übertragen.

2.2. Oropouche-Fieber

2.2.1. Einleitung und Historisches

Oropouche-Virus (OROV) wurde 1955 aus dem Blut eines Waldarbeiters in Trinidad isoliert, der an einem fieberhaften Infekt erkrankt war. Seither wurde das

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

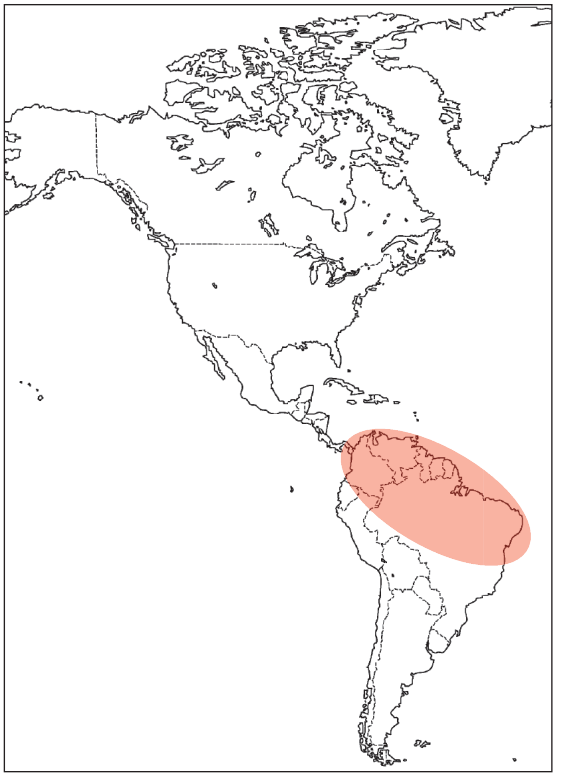

Abb. 4: Verbreitungsgebiet des Oropouche-Virus.

Virus immer wieder als Ursache von epidemisch auftretenden fieberhaften Erkrankungen mit zum Teil hunderttausenden Erkrankungen in mehreren Ländern Südamerikas nachgewiesen (LEDUC et al. 1988).

2.2.2. Erreger

OROV gehört in die Serogruppe Simbu der Gattung Orthobunyavirus der Virusfamilie Bunyaviridae. Es besitzt die typische Morphologie und Replikation der Bunyaviren (DOBLER & ASPÖCK 2010).

2.2.3. Übertragung, Epidemiologie und Vorkommen

Die natürliche Übertragung des OROV erfolgt durch Gnitzen. Als Hauptvektor wird *Culicoides paraensis* angesehen. Stechmücken spielen vermutlich nur eine untergeordnete Rolle. Der natürliche Übertragungszyklus des OROV ist bisher nicht vollständig geklärt. In epidemischen Situationen übernimmt der Mensch die Rolle des Amplifikationswirts des Virus. Im Labor konnten Infektionen durch Aerosol-Infektion und durch orale Aufnahme des Virus beim Menschen dokumentiert werden.

OROV ist in den tropischen Regionen Südamerikas verbreitet. Epidemien wurden bisher in den brasilianischen Bundesstaaten Amazonas und Para beschrieben (Abb. 4). Daneben konnte das Virus auch in Trinidad, Peru und Panama isoliert werden. Epidemien treten dann auf, wenn *Culicoides*-Populationen stark ansteigen. Dies wird vor allem nach der Regenzeit und nach der Kokosnussernte beobachtet, wenn die Gnitzen in den leeren, liegen gebliebenen Kakaohülsen ihre Eier ablegen und hohe Populationsdichten ausbilden können. Antikörper in Faultieren geben einen Hinweis, dass diese Tiere in den natürlichen Übertragungszyklus involviert sein können (FIGUEREDO 2007).

2.2.4. Klinik

Die Inkubationszeit des Oropouche-Fiebers liegt bei 4-8 Tagen. Der Beginn der Symptomatik ist plötzlich mit hohem Fieber (bis 40 °C). Kopfschmerzen sind das vorherrschende Symptom der Erkrankung. Weiterhin treten Nacken-, Rücken- und Lendenschmerzen auf. Zeichen eines Allgemeininfekts mit Abgeschlagenheit, Gelenksschmerzen, Lichtscheu und Missempfindungen der Haut kommen vor. Beschrieben sind auch Symptome von Seiten des Gastrointestinaltrakts (Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Bauchschmerzen, Appetitlosigkeit). Meningitische Reizung und Meningitis treten selten auf. Die Dauer der Erkrankung beträgt 3 bis 7 Tage. Bleibende Schäden durch ORO-Virus Infektionen oder Todesfälle wurden bisher nicht beschrieben (LEDUC et al. 1988).

2.2.5. Diagnostik

Die Diagnose einer ORO-Virus-Infektion kann durch den Virusnachweis im Patientenblut oder durch den Nachweis spezifischer Antikörper gestellt werden. Patienten sind in den ersten beiden Tagen virämisch. In diesem Zeitraum gelingt der Nachweis des Virus durch Kultur oder durch molekularbiologischen Nachweis (PCR) sicher. Ab dem 3. Tag nimmt die Virämie ab, und ab dem 6. Erkrankungstag ist der direkte Virusnachweis nicht mehr Erfolg versprechend. Der Antikörper-Nachweis gelingt ab dem 7. Erkrankungstag sicher mittels IgM- und IgG-Nachweis. Die Diagnose eines Oropouche-Fiebers sollte Speziallaboratorien vorbehalten sein. Arbeiten mit dem Erreger werden der biologischen Sicherheitsstufe S3 zugeordnet.

2.2.6. Therapie

Es gibt keine ursächliche Therapie gegen ORO-Virusinfektionen. Die Behandlung erfolgt rein symptomatisch mit fiebersenkenden und schmerzlindernden Medikamenten (nicht-steroidale Entzündungshemmer).

2.2.7. Prophylaxe

Derzeit ist keine Impfung gegen Oropouche-Virusinfektionen möglich. Die prophylaktischen Maßnahmen richten sich daher auf Gnitzen (und Stechmücken)-Expositionsprophylaxe. In den bekannten Verbreitungsgebieten des OROV sollten Kakaoplantagen während der Ernte gemieden werden.

© Biologiezentrum Linz/Austria; download unter www.biologiezentrum.at

2.2.8. Zusammenfassung

Oropouche-Fieber wird durch das gleichnamige Virus aus der Simbu-Serogruppe der Gattung Orthobunyavirus verursacht. Es kommt ausschließlich in Südamerika vor. Dort verursacht es unter geeigneten ökologischen Bedingungen Massen-Epidemien mit Hunderttausenden von Erkrankungsfällen. Die Übertragung erfolgt durch Gnitzen der Gattung *Culicoides*. Der weitere Übertragungszyklus ist bisher nicht aufgeklärt. Die Infektion manifestiert sich mit einer Dengue-ähnlichen Symptomatik. Eine ursächliche Therapie oder eine spezifische Immunprophylaxe sind bisher nicht möglich. Die medizinische Bedeutung ist aufgrund der unspezifischen Symptomatik außerhalb von Epidemien unklar.

3. Zitierte und weiterführende Literatur

Auer H. & H. Aspöck (2010): Krankheiten durch seltene Filarien. — In: Aspöck H. (Hrsg.), Krank durch Arthropoden. Denisia **30**: 775-781.

Charrel R.N., Gallian P., Navarro-Mari J.-M., Nicoletti L., Papa A., Sanchez-Seco M.P., Tenorio A. & X. de Lamballerie (2005): Emergence of Toscana virus in Europe. — Emerg. Infect. Dis. **11**: 1657-1663.

Depaquit J., Grandadam M., Fouque F., Andrys P.E. & C. Peyrefitte (2010): Arthropod-borne viruses transmitted by phlebomine sandflies in Europe. — Eurosurveillance **10**: 1-8.

Dobler G. & H. Aspöck (2010): Durch Stechmücken übertragene Arboviren als Erreger von Infektionen des Menschen. — In: Aspöck H. (Hrsg.), Krank durch Arthropoden. Denisia **30**: 501-553.

Dobler G., Treib J., Haaß A., Frösner G.G. & K. Schimrigk (1997): Toscana virus infection in patients returning from Southern France and Greece. — Infection **25**: 325.

Fauquet C.M., Mayo M.A., Maniloff J., Desselberger U & M.A. Ball (eds) (2005): Virus Taxonomy: Eighth Report of the International Committeeon Taxonomy of Viruses. — Springer, Berlin.

Figueiredo L.T. (2007): Emergent arboviruses in Brazil. — Rev. Soc. Bras. Med. Trop. **40**: 224-229.

Flamm H. (2008): Aufklärung des Pappatachi-Fiebers durch österreichische Militärärzte. — Wien. Klin. Wochenschr. **120**: 198-208.

Karabatsos N. (1985): International Catalogue of Arboviruses. — American Society of Tropical Medicine and Hygiene. San Diego.

Krenn H.W. & H. Aspöck (2010): Bau, Funktion und Evolution der Mundwerkzeuge blutsaugender Arthropoden. — In: Aspöck H. (Hrsg.), Krank durch Arthropoden. Denisia **30**: 81-103.

LeDuc J.W. & F.P. Pinheiro (1988): Oropouche fever. — In: Monath T. (ed.), The Arboviruses: Epidemiology and Ecology. Vol. **IV**. CRC Press, Boca Raton: 1-14.

Monath T.P. & F. Guirakhoo (1996): Orbiviruses and Coltiviruses. — In: Fields B.N., Knipe D.M. & P.M. Howley (eds), Fields Virology. 3rd edition. Vol. 2. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia: 1735-1766.

Naucke T.J. & B. Pesson (2000): Presence of *Phlebotomus* (*Transphlebotomus*) *mascittii* Grassi, 1908 (Diptera: Pyschodidae) in Germany. — Parasitol. Res. **86**: 335-336.

Walochnik J. & H. Aspöck (2010): Sandmücken, Leishmanien und Leishmaniosen. — In: Aspöck H. (Hrsg.), Krank durch Arthropoden. Denisia **30**: 673-694.

Warrell M.J. & D.A. Warrell (1995): *Rhabdovirus* infections of humans. — In: Porterfield J.S. (ed.), Exotic viral infections. Chapman & Hall Medical, London: 343-384.

Werner D. & H. Kampen (2010): Gnitzen (Diptera, Ceratopogonidae) und ihre medizinische Bedeutung. — In: Aspöck H. (Hrsg.), Krank durch Arthropoden. Denisia **30**: 245-260.

Anschriften der Verfasser:

Dr. Gerhard Dobler
Abteilung für Virologie und Rickettsiologie
Institut für Mikrobiologie der Bundeswehr
Neuherbergstrasse 11
D-80937 München
E-Mail: gerharddobler@bundeswehr.org

Univ.-Prof. Dr. Horst Aspöck
Abteilung für Medizinische Parasitologie
Institut für Spezifische Prophylaxe und Tropenmedizin
Medizinische Universität Wien
Kinderspitalgasse 15
A-1095 Wien
E-Mail: horst.aspoeck@meduniwien.ac.at